

## Генетические Аспекты Метаболизма Катехоламинов У Спортсменов С Вегетативными Дисфункциями

*Дониёров Бахриддин Бахром угли<sup>1</sup>, Мавлянова Зилола Фархадовна<sup>2</sup>,  
Джуробекова Азиза Тохировна<sup>3</sup>, Ким Ольга Анатольевна<sup>4</sup>*

**Аннотация:** В данной статье приведены результаты анализа литературных источников, позволяющие в полной мере изучить генетические маркеры, участвующие в метаболизме катехоламинов. Показано, что одним из важнейших генов, связанных с метаболизмом дофамина и его производных, является ген COMT (catechol-O-methyltransferase). Данный ген кодирует фермент, участвующий в метаболизме катехоламинов, включая дофамин, адреналин и норэпинефрин, играющих важную роль в регуляции многих физиологических процессов, включая реакцию на стресс, регуляцию настроения и динамику сердечно-сосудистой системы. Определено, что полиморфизмы гена COMT демонстрируют значительные вариации в различных популяциях мира и играют важную роль в формировании психического здоровья и когнитивных функций.

**Ключевые слова:** катехоламины, метаболизм, ген COMT, вегетативная дисфункция, когнитивные функции, стресс, сердечно-сосудистая система, спортсмены.

Генетические аспекты метаболизма катехоламинов играют ключевую роль в понимании множества физиологических и психологических процессов в организме человека. Одним из важнейших генов, связанных с метаболизмом дофамина и его производных, является ген COMT (catechol-O-methyltransferase), который кодирует фермент, участвующий в метаболизме катехоламинов, включая дофамин, адреналин и норэпинефрин.

Ген COMT находится на длинном плече 22-й хромосомы человека (22q11.21). Он представляет собой альфа-ген, который кодирует фермент катехол-О-метилтрансферазу. COMT состоит из 5 экзонов и 4 интронов и кодирует полипептид с длиной примерно 271 аминокислоты, который участвует в катализе метилирования катехоламинов, что приводит к их инактивации [10]. Полное обозначение гена: COMT (OMIM 116790). Ген COMT содержит несколько аллелей, среди которых наиболее известен Val158Met (rs4680), представляющий собой полиморфизм, где валин (Val) заменяется метионином (Met) в позиции 158 [6]. Полиморфизм Val158Met (rs4680) представляет собой единственную замену нуклеотидов в гене COMT, где аденин (A) заменяется на гуанин (G) в 158-й позиции, что приводит к замене валином (Val) на метионин (Met) [24]. Это изменение влияет на термостабильность фермента, а также на его каталитическую активность.

Расположение гена COMT на хромосоме 22 также делает его предметом исследований в области генетики и психиатрии. Полиморфизмы в гене COMT могут взаимодействовать с другими генами и факторами среды, что делает исследования его функций и ассоциаций особенно значимыми [14].

Полиморфизм Val158Met связан с заменой валина (Val) на метионин (Met) в 158-м аминокислотном остатке фермента COMT. Эта замена приводит к двум аллельным вариантам:

<sup>1</sup> Самаркандский государственный медицинский университет, Узбекистан

<sup>2</sup> Самаркандский государственный медицинский университет, Узбекистан

<sup>3</sup> Самаркандский государственный медицинский университет, Узбекистан

<sup>4</sup> Самаркандский государственный медицинский университет, Узбекистан



Val/Val (гомозиготный валин) и Met/Met (гомозиготный метионин), а также гетерозиготный вариант Val/Met. Аллель A, кодирующий аминокислоту Val (валин), ассоциирован с высокой активностью фермента, в то время как аллель G, кодирующий Met (метионин), приводит к снижению активности COMT. В популяциях наблюдается значительная вариабельность в распределении этих аллелей. Сравнительный анализ генотипов CC, CG и GG показывает, что в популяциях Центральной Азии преобладает генотип AA, в то время как в других регионах, таких как Западная Европа, может отмечаться более равномерное распределение аллелей [33]. Это свидетельствует о сложном взаимодействии между генетическими факторами и экосистемами.

Согласно распределению аллелей в популяциях, в европейских популяциях, в частности в северной и центральной Европе, метиониновый аллель (Met) встречается примерно у 20-30% носителей, тогда как валиновый аллель (Val) распространен значительно чаще [26]. Это может быть связано с различиями в селекции и адаптации к окружающей среде. У людей восточноазиатского происхождения (например, китайцы и японцы) также наблюдается высокое распространение аллеля Met, но в меньшей степени, чем в европейских популяциях [5]. В некоторых группах метиониновые носители составляют около 18%. По данным исследований, аллель Val доминирует в африканских популяциях, достигая 90% и более, что может быть показателем эволюционной адаптации к условиям, потенциально связанным с уровнем стресса и когнитивными нагрузками [28].

Согласно исследованиям, проведенным среди коренных американцев, гораздо более высокий уровень полиморфизма наблюдается именно у них, где частота аллеля Met может варьироваться значительно в зависимости от конкретной группы [11]. В некоторых племенах частота аллеля Met достигает 25%.

Можно сделать вывод, что полиморфизмы гена COMT демонстрируют значительные вариации в различных популяциях мира, что открывает новые горизонты для понимания их роли в психическом здоровье и когнитивных функциях. Адаптивные изменения в паттернах полиморфизма могут указывать на сложные взаимодействия между генетикой и окружающей средой.

Фермент, кодируемый геном COMT (катехол-О-метилтрансфераза), играет ключевую роль в метаболизме нейротрансмиттеров, таких как дофамин, адреналин и норадреналин, а также в детоксикации ксенобиотиков и катехоламинов. Он катализирует перенос метильной группы к катехолам, что приводит к их инактивации. Основная функция фермента заключается в метаболизме дофамина, который имеет важное значение для когнитивных функций, настроения и моторной активности [17,30].

Фермент катехол-О-метилтрансфераза - это цитозольный фермент, состоящий из одной полипептидной цепи с молекулярной массой около 28 кДа [31]. Он содержит активный центр, где происходит каталитическая реакция метилирования. Активный центр фермента содержит остаток гистидина, который участвует в связывании субстрата, и остаток метионина, который участвует в переносе метильной группы. Фермент COMT требует для своей активности кофактора S-аденозилметионина (SAM), который является донором метильной группы [2].

Катехол-О-метилтрансфераза имеет два основных изофермента: периферический (поскольку он в основном экспрессируется в печени и других тканях) и центральный (который присутствует в мозге). Изоферменты различаются по своей активности: вариант с высокой активностью (VAL) и с низкой активностью (MET), которые связаны с полиморфизмом в кодирующей области гена [15].

Как было сказано, фермент, кодируемый геном COMT, играет ключевую роль в метаболизме катехоламинов, включая дофамин, адреналин и норэпинефрин. Метилирование катехоламинов с помощью COMT приводит к образованию менее активных метаболитов, что критично для регуляции уровня этих нейротрансмиттеров в синапсах [3]. Отклонения в активности работы



гена COMT могут привести к различным нарушениям, включая изменения в когнитивных функциях и эмоциональном состоянии.

Катехоламины, включая дофамин, адреналин и норэпинефрин, играют важную роль в регуляции многих физиологических процессов, включая реакцию на стресс, регуляцию настроения и динамику сердечно-сосудистой системы [20]. Они участвуют в регуляции настроения, мотивации, а также в процессе эмоционального обучения и памяти.

Компоненты реакции с участием COMT демонстрируют различия в зависимости от аллельного варианта. Фермент, кодируемый аллелем G, имеет более низкую максимальную скорость реакции и более высокий КМ, что указывает на более низкую афинность к субстратам [7]. Это означает, что индивиды с этим аллелем могут быть более чувствительны к изменениям в уровнях катехоламинов, что может привести к различным последствиям для их психического состояния и общей физиологической реакции на стресс.

Дофамин, в свою очередь, является важным нейромедиатором, участвующим в регулировании множества физиологических процессов, включая настроение, мотивацию, а также моторную активность. Ген COMT метаболизирует дофамин путем присоединения метильной группы к гидроксильным группам на его молекуле. Этот процесс происходит преимущественно в мозге и печени. Метаболизм дофамина через COMT важен для его инактивации и поддержания нормального уровня этого нейромедиатора в центральной нервной системе [16].

Дофамин - это катехоламин, который выступает в роли нейромедиатора в центральной нервной системе человека. Он синтезируется из аминокислоты тирозина в нейронах и играет важную роль в регуляции различных функций организма, таких как мотивация, внимание, память, обучение, движение, настроение, а также в регуляции гормональной системы [1,32]. Дофамин состоит из катехольной группы (бензольное кольцо с двумя гидроксильными группами) и этиламина. Синтез дофамина происходит в нейронах из аминокислоты тирозина через следующие этапы: 1. Гидроксилирование тирозина: фермент тирозингидроксилаза (ТН) катализирует превращение тирозина в L-ДОФА (дигидроксифенилаланин). 2. Декарбоксилирование L-ДОФА: Фермент ДОФА-декарбоксилаза превращает L-ДОФА в дофамин [19].

Дофамин метаболизируется ферментами моноаминоксидазой (МАО) и катехол-О-метилтрансферазой (COMT). COMT катализирует метаболическое превращение дофамина в 3-метокситирамин (гомованилиновая кислота, НВА), который выводится с мочой [12].

Учитывая два основных варианта гена COMT, (Val) и (Met), следует отметить: вариант Val ведет к более высокой активности фермента, что приводит к более быстрому метаболизму дофамина. В то же время вариант Met приводит к замедленному метаболизму дофамина, что может сказаться на его концентрации в мозге и периферических тканях [4,8].

Также известно, что дофамин непосредственно участвует в регуляции когнитивных процессов, включая обучение, внимание и память. Нарушения дофаминергической системы могут приводить к когнитивным расстройствам, таким как нарушения памяти и неспособность к концентрации [29]. Полиморфизм COMT Val158Met может рассматриваться как один из факторов риска развития таких нарушений, особенно у индивидов с аллелем G.

Дофамин также оказывает прямое влияние на сердечно-сосудистую систему. Он может увеличивать сердечный выброс и расширять сосуды, что снижает периферическое сопротивление, а значит, воздействует на артериальное давление. Метаболизм дофамина, регулируемый геном COMT, может влиять на эти процессы. Например, недостаточный уровень дофамина из-за высокой активности гена COMT может привести к снижению сердечной деятельности и повышению артериального давления [23].

Различия в генотипах COMT могут также привести к различной предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям. Исследования показали, что полиморфизмы в гене COMT могут быть связаны с риском развития гипертонии и других сердечно-сосудистых заболеваний



[22]. Например, носители мет-варианта могут иметь повышенный риск развития заболеваний за счет более медленного метаболизма дофамина и, как следствие, его более высокой концентрации в мозге и организме в целом [25].

Исследования показывают, что носители аллеля Val (G) могут иметь более низкий риск развития гипертонии и других сердечно-сосудистых заболеваний в связи с эффективным метаболизмом катехоламинов, тогда как носители аллеля Met (A) могут демонстрировать повышенные уровни стресса и тревожности, что может способствовать развитию дисфункций в работе сердечно-сосудистой системы [9]. Высокий уровень дофамина может приводить к повышению активности симпатической нервной системы, что точно коррелирует с риском гипертонии [18].

В этом случае следует напомнить, что ген COMT играет важную роль в метаболизме дофамина, а его полиморфизмы могут оказывать значительное влияние на сердечно-сосудистую деятельность. Понимание механизма работы гена COMT может помочь в разработке стратегий для терапии сердечно-сосудистых заболеваний и других расстройств, связанных с дефицитом дофамина.

Полиморфизм гена COMT Val158Met также связан с реакцией на стресс. Индивиды с аллелем A демонстрируют большую стрессоустойчивость за счет более эффективного метаболизма катехоламинов, в то время как носители аллеля G чаще подвержены стрессам и могут развивать вегетативные дисфункции, такие как повышенная тревожность, депрессия и другие расстройства [13].

Не менее значимо влияние полиморфизмов COMT на вегетативную дисфункцию. Носители аллеля Met (A) проявляют более выраженные симптомы вегетативной дисфункции, такие как повышенная утомляемость, нарушение терморегуляции и изменение сердечного ритма. Это связано с высокой чувствительностью системы к стрессовым факторам и изменениями уровня дофамина, влияющего на вегетативный тонус [27]. Например, исследования показывают, что люди с аллелем Met (A) имеют более высокий уровень реакции на стресс и больше подвержены заболеваниям, связанным с вегетативной дисфункцией, таким как синдром раздраженного кишечника и вегетативный невроз [34].

Для более глубокого понимания функциональных последствий и биологических механизмов вариаций в гене COMT, а также их влияния на поведение и психологическое состояние, необходимо учитывать, как генетический, так и средовой контекст, в котором эти вариации действуют [21].

Следует отметить, что функционирование гена COMT может быть подвержено эпигенетическим изменениям, таким как метилирование ДНК, которые могут оказывать влияние на вегетативную дисфункцию [35].

Метилирование ДНК - это процесс добавления метильной группы к цитозину в области, богатых гуанином и цитозином (CpG-островках), что приводит к изменению активности гена без изменения его последовательности. Высокая степень метилирования участка гена COMT может ингибировать его экспрессию, что может привести к повышению уровня дофамина в мозге, а это в свою очередь связано с различными психоэмоциональными состояниями и нарушениями вегетативной функции, такими как тревожность и депрессия [36].

Вегетативная дисфункция может проявляться различными симптомами, включая нарушение сердечного ритма, проблемы с пищеварением и изменение кровяного давления. Эпигенетические факторы, такие как стресс, питание и экология, могут вызывать изменения в метилировании ДНК, что, в свою очередь, влияет на экспрессию гена COMT и, следовательно, на уровень катехоламинов. Например, стресс может вызывать гиперметилирование гена COMT, что приводит к снижению его активности и, как следствие, к нарушениям в регуляции дофамина [37].



Взаимосвязь между метилированием гена COMT и вегетативной дисфункцией открывает новые горизонты для понимания механизмов, лежащих в основе психоэмоциональных расстройств. Дальнейшие исследования в этой области могут помочь выявить потенциальные мишени для терапии и стратегии предотвращения заболеваний, связанных с дисфункцией вегетативной нервной системы.

### Список литературы:

1. Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (1998). What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, incentive salience, or both? *Brain Research Reviews*, 28(1), 307-369.
2. Cantoni, G. L. (1953). The biological methylation of nicotinamide // *Journal of Biological Chemistry*. – 204 (1). - 403-416.
3. Chen, J. et al. (2016). The role of COMT in the metabolism of catecholamines in humans // *Psychoneuroendocrinology*
4. Chen J., et al. (2004). "Functional significance of a genetic polymorphism in catechol-O-methyltransferase" // *Cognitive Neuropsychiatry*. - 9(4): 263-269.
5. Chen C., et al. (2004). Influence of COMT on the risk of schizophrenia: A case-control analysis in a Chinese population // *American Journal of Psychiatry*. - 161(10), 1867-1870.
6. Diatchenko, L., Nackley, A., & Tchivilev, I. (2006). "Human catechol-O-methyltransferase: a missing link between genetic variation and clinical pain" // *Pain*. - 126(1-3), 167-179.
7. Domschke, K. et al. (2010). Genetic variation in the COMT gene as a predictor of anxiety levels in a healthy population // *American Journal of Psychiatry*
8. Ehlers, C. L., et al. (2021). Impact of COMT Variation on Stress Reactivity and the Autonomic Nervous System // *Psychosomatic Medicine*. - 83(5). - 443-450.
9. Ferreira, J. P., et al. (2018). COMT Val158Met Polymorphism in Hypertension: A Review // *Hypertension Research*. - 42(10). - 1647-1658.
10. Garrison, J. L. et al. (2015). Functional characterization of a COMT polymorphism (Val158Met) on catecholamine metabolism // *Journal of Neurochemistry*
11. Gonzalez J.R., et al. (2011). Variation in the COMT gene and cognitive performance in genetic association studies // *Behavioral Genetics*. - 41(4). - 496-505.
12. Gulberg, H. C., & Laursen, H. (1968). Enzymic formation of homovanillic acid and other methoxy compounds in human liver. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 26(1), 101-110.
13. Hatzimanolis, A. et al. (2019). Stress resilience and genetic variations: The role of COMT and BDNF // *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*
14. Johnson, M. P., & Ehlers, C. L. (2002). "Genetic variation in the COMT gene and the response to stimulants" // *Psychiatric Genetics*. - 12(4), 225-234.
15. Juhasz G., et al. (2003). "Dopamine, hypertension and the COMT gene" // *Hypertension*. - 42(5): 767-772.
16. Kamilova R. T., Mavlyanova Z. F., Abdusamatova B. E. Evaluation of the impact of systematic volleyball on somatotypological characteristics of the body // *Bulletin of the Kazakh National Medical University*. – 2016. – №. 4. – С. 212-217.
17. Karyotakis, K. A., & Stamatakis, E. (2018). The Role of COMT in Dopamine Metabolism and Medical Conditions // *Journal of Neurochemistry*. - 144(4), 493-504.
18. Kauffman, H. M., et al. (2022). An Overview of Catecholamine Regulation in Cardiovascular Disease // *American Journal of Cardiology*. - 130(1). - 77-85.
19. Kaufman, S. (1962). The mechanism of the enzymatic conversion of tyrosine to 3,4-dihydroxyphenylalanine. *Journal of Biological Chemistry*. - 237(3), 708-713.



20. Kim O. A., Sharafova I. A., Baratova S. S. Migraine in athletes: features and methods of correction //Safe Sport-2016. – 2016. – С. 78-80.
21. Maxmudov S., Mavlyanova Z., Jumanov J. Analysis bioindustries indicators of body composition of individuals at a young age, not engaged in physical culture //InterConf.–2021.
22. Morkrid L., et al. (2010). "Association of COMT gene polymorphisms with blood pressure" // Journal of Human Hypertension. - 24(12): 761-767.
23. Munianga, S. B., & Correct, J. (2017). Role of the COMT Gene in Suicidal Behavior // Psychiatry Research. - 254, 103-108.
24. Nackley, A. G. et al. (2006). Functional analysis of a new allele of the COMT gene associated with a lower pain perception // Nature Genetics
25. Mamasharifovich M. S., Anatolevna K. I. M. O. Ёшларда биоимпедансметрияга асосланган ҳолда нутритив ҳолатни баҳолаш //journal of biomedicine and practice. – 2022. – Т. 7. – №. 4.
26. Umirova S. M., Mavlyanova Z. F., Sabirova Sh B. Rehabilitation measures for protrusion of intervertebral discs of the lumbar spine in athletes engaged in various types of martial arts //Achievements of science and education. – 2019. – Т. 12. – №. 53. – С. 68-71.
27. Matmurodov R. J. Umirova SM Rezulyty primeneniya kombilepena v lechenii diabeticeskoy polyneuropatii u lits molodogo vozrasta //Journal of cardiorespiratory research. No. SI-1. – 2021. – С. 187.
28. Kim O. A., Sharafova I. A., Baratova S. S. Migren u sportsmenov: osobennosti i metodi korreksii //Bezopasniy sport-2016.–2016.–S. – С. 78-80.
29. Strickland, C. et al. (2013). The impact of Val158Met on cognition and brain structure: A meta-analysis // Neurobiology of Learning and Memory
30. Umirova S. M., Matmurodov R. J. Features of early diagnosis and treatment of the diabetic polyneuropathy in adults //medicine new day \_ Avicenna-med. uz. – 2022. – Т. 6. – С. 44.
31. Бурханова Г., Мавлянова З., Ким О. Влияние спортивного питания на физическое развитие детей и подростков с повышенной физической нагрузкой //Журнал проблемы биологии и медицины. – 2017. – №. 4 (97). – С. 24-26.
32. Баратова С., Ким О. А., Шараfoва И. А. Особенности темперамента и его влияние на выбор вида спортивной деятельности //Безопасный спорт-2016. – 2016. – С. 16-18.
33. Баратова С. С., Мавлянова З. Ф., Шараfoва И. А. Индивидуально-типологические особенности, обуславливающие выбор вида спортивной деятельности //Современные проблемы психологии и образования в контексте работы с различными категориями детей и молодежи. – 2016. – С. 190-191.
34. Камилова Р. Т. и др. Оценка влияния систематических занятий различными группами видов спорта на гармоничность физического развития организма юных спортсменов Узбекистана //Спортивная медицина: наука и практика. – 2017. – Т. 7. – №. 1. – С. 86-91.
35. Камилова Р. Т. и др. Сравнительная оценка показателей силовых индексов ведущей руки и спины среди детей Узбекистана, занимающихся различными группами видов спорта //Спортивная медицина: наука и практика. – 2017. – Т. 7. – №. 2. – С. 61-69.
36. Худойкулова Ф. В. и др. the structure, age features, and functions of hormones. pedagog, 1 (5), 681-688. – 2023.
37. Махмудов С. Динамика изменений тромбоцитарной активности у спортсменов-гребцов //Journal of Experimental Studies. – 2023. – Т. 1. – №. 7. – С. 22-27.
38. Baratova S., Kim O. A., Sharafova I. A. Osobennosti temperamenta i yego vliyaniye na vibor vida sportivnoy deyatelnosti //Bezopasniy sport-2016.-2016.-S. – С. 16-18.

